

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類 5</b> A61K 9/14, 9/22, 9/30 A61K 47/34	A1	<b>(11) 国際公開番号</b> WO 92/16191  <b>(43) 国際公開日</b> 1992年10月1日(01.10.1992)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP92/00318 <b>(22) 国際出願日</b> 1992年3月18日(18.03.92)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平3/132442 1991年3月25日(25.03.91) JP  <b>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)</b> 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)  <b>(72) 発明者;および</b> <b>(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)</b> 藥 成久(HATA, Takehisa)(JP/JP) 〒617 京都府長岡京市河陽が丘2-4-2 Kyoto, (JP) 加賀山彰(KAGAYAMA, Akira)(JP/JP) 〒630-01 奈良県生駒市真弓南1-13-7 Nara, (JP) 木村在久(KIMURA, Sumihisa)(JP/JP) 〒665 兵庫県宝塚市南ひばりヶ丘2-13-1-408 Hyogo, (JP) 上田 聡(UEDA, Satoshi)(JP/JP) 〒666-01 兵庫県川西市新田川原之上246-16 Hyogo, (JP) 村田三郎(MURATA, Saburo)(JP/JP) 〒563 大阪府池田市緑丘2-2-10 Osaka, (JP)  <b>(74) 代理人</b> 弁理士 関 英男(SEKI, Hideo) 〒532 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)	<b>(81) 指定国</b> AT(欧州特許), BE(欧州特許), CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), IT(欧州特許), JP, LU(欧州特許), MC(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書	
<b>(54) Title : LONG-ACTING PHARMACEUTICAL PREPARATION</b>  <b>(54) 発明の名称</b> 持続性製剤  <b>(57) Abstract</b>  A long-acting pharmaceutical preparation comprising a core part containing a drug and a swelling agent and, formed thereon, a coating film containing a biodegradable high-molecular substance, wherein the swelling agent is contained in an amount sufficient to burst the coating film after a given period of time. This preparation allows the duration of drug release to be controlled arbitrarily and is suitable for not only oral administration but also intramuscular and sub-cutaneous administration.		

(57) 要約

本発明は薬物および膨潤剤を含有する核部分に生分解性高分子物質を含有する被膜が形成された製剤において、所定時間経過後に生分解性高分子物質を含有する被膜を破裂させるのに十分な量の膨潤剤を含有する持続性製剤に関するものであり、薬物の溶出時間を自由に制御でき、経口投与だけでなく筋肉内投与や皮下投与などにも適している。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	MG	マダガスカル
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	ML	マリ
BB	バルバドス	FR	フランス	MN	モンゴル
BE	ベルギー	GA	ガボン	MR	モーリタニア
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MW	マラウイ
BG	ブルガリア	GB	イギリス	NL	オランダ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	NO	ノルウェー
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	PL	ポーランド
CA	カナダ	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CG	コンゴ	JP	日本	SD	スーダン
CH	スイス	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CI	コート・ジボアール	KR	大韓民国	SN	セネガル
CM	カメルーン	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソヴィエト連邦
CS	チェコスロバキア	LK	スリランカ	TD	チャド
DE	ドイツ	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
DK	デンマーク	MC	モナコ	US	米国

## 明 細 書

## 持 続 性 製 剤

## 技 術 分 野

- 5        この発明は持続性製剤に関するものであり、医療の分野で利用される。

## 背 景 技 術

- 10        薬物の溶出にラグタイム（遅延時間）を生じさせる持続性製剤として、薬物、膨潤剤および水不溶性の被覆物質を含む製剤において、所定時間経過後に水不溶性の被覆物質の膜を破裂させるのに十分な量の膨潤剤を含有する製剤が、特開昭62-30709号公報により公知である。

- 15        一方、薬物とゼラチンなどの薬物保持物質を含み、生分解性高分子物質を被覆物質とするマイクロカプセルが、特開昭60-100516号公報により公知である。

- 20        上記の特開昭62-30709号公報に記載の製剤では、製剤を被覆する膜成分として水不溶性の物質例えばエチルセルロースなどを用いているため、生体に投与された場合製剤から薬物が放出された後であっても膜成分は消化液に溶解しないため、生体内に残存する。そのため経口投与では残存した膜は体外へ排泄されるが、経口投与以外の投与経路例えば筋肉内投与や皮下投与などでは、膜が体外へ排泄されにくいので利用しにくいという問題点があった。

- 25        また特開昭60-100516号公報に記載の製剤では、薬物

保持物質の量が少ないため被膜が破れず、被膜物質の分解等により薬物は徐々に溶出されるが、その溶出パターンや溶出速度を任意には制御できないこと、さらには一定のラグタイム後に溶出させることはできないという問題点があった。

#### 5 発明の開示

この発明の発明者らは上記の問題点を克服するために鋭意研究した結果、膜成分として生分解性高分子物質を用い、薬物を含有する核部分中に所定時間経過後に膜を破裂させるのに十分な量の膨潤剤を含有させることにより、生体内に投与した場合一定のラグタイムの後に薬物を溶出し、その後生体内の酵素などによってこの膜成分が徐々に分解されるため、膜が生体内に残存しないので経口投与だけでなく、筋肉内投与や皮下投与などにも適していることを見出してこの発明を完成した。

即ち、この発明の持続性製剤は、薬物および膨潤剤を含有する核部分に生分解性高分子物質を含有する被膜が形成された製剤において、所定時間経過後に生分解性高分子物質を含有する被膜を破裂させるのに十分な量の膨潤剤を含有することを特徴とするものであり、生体に投与した際に、生分解性高分子の被覆物質を含有する被膜を介して浸透してくる水分によって核部分中の膨潤剤が膨張し、その膨張力によって被膜が破れることによって初めて薬物が溶出（すなわち薬物の溶出にラグタイムを生じる）し、その後生体内の酵素などによって被膜が

徐々に溶解されるものである。

この発明の持続性製剤に適用される薬物としては、例えば抗腫瘍剤（例えば塩酸ブレオマイシン、マイトマイシンC、アドリアマイシン、フルオロウラシル、テトラ  
5 ヒドロフリル-5-フルオロウラシル、シタラビンなど）、ポリペプチド性医薬品（例えばインシュリン、カルシトニン、ソマトスタチン、ソマトメジンなど）、抗生物質（例えばセファゾリン、セフトゾキシム、セファロチン、セフォペラゾンなど）、抗潰瘍剤（例えばシメチ  
10 ジンなど）、消炎鎮痛剤（例えばジクロフェナクナトリウムなど）などが挙げられる。

この発明の持続性製剤に用いられる膨潤剤としては、例えば崩壊剤〔例えば低置換度ヒドロキシプロピルセル  
15 ロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、Ac-Di-Sol（アク-ジ-ゾル、カルボキシメチルセルロースナトリウム；商標、エフエムシー株式会社製）、Explo-  
tab（エクスプロタブ、デンプングリコール酸ナトリウム；商標、エドワードメンデル株式会社製）、デンプ  
ン、寒天など〕、生分解性高分子物質（例えばポリアク  
20 リルアミド、ポリカーボネート、キチン、キトサンおよびその誘導体、ゼラチン、ヒアルロン酸ナトリウム、コラーゲン、フィブリノーゲン、アルブミン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体など）、合成ポリマー（例えばポリビニルアセテート、ポリ  
25 リアクリル酸、アクリレート共重合体、ポリエチレング

リコールなど)、無機塩(例えば塩化マグネシウム、硫酸カルシウムなど)、有機塩(例えば炭酸ナトリウム、重炭酸カルシウムなど)、糖(例えばd-マンニトール、ショ糖、グルコースなど)、酒石酸、尿素などが挙げられる。ここで低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとは、ヒドロキシプロポキシ基の重量比が5~16%であるヒドロキシプロピルで置換されたセルロースである。

この発明の持続性製剤を筋肉内投与や皮下投与などに用いる場合には、これらの膨潤剤の中で、生分解性高分子物質などのように、生体内の酵素などで分解されるものを用いることが好ましい。

この発明の持続性製剤に用いられる被膜物質は生分解性高分子物質であり、例えばポリエステル類(例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリε-カプロラクトン、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体、ポリ-β-ヒドロキシ酪酸、ポリヒドロキシ吉草酸、ポリヒドロキシ酪酸-ヒドロキシ吉草酸共重合体など)、ポリシアノアクリレート、ポリアミノ酸、ポリ(オルトエステル)、ポリカーボネートなどが挙げられる。

この発明の持続性製剤の剤型としては、例えば球型粒、顆粒などが挙げられる。

この発明の持続性製剤を製造するには、まず最初に薬物を被覆あるいは含有した球型粒または顆粒を常法により製造する。

例えばノンパレル粒（ショ糖の球型粒；商標、フロイント産業株式会社製）を遠心造粒機の中に入れ回転させるか、または流動層造粒機の中に入れ、空気で粒を吹き上げて転動する。

- 5 遠心造粒機を用いる場合には、この粒を核として適当な溶媒（例えば水、エタノールなど）に溶解した結合剤（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、コラーゲン、フィブリノーゲン、ヒアルロン酸ナトリウムなど）を噴霧しながら薬物を粒に被覆する。

流動層造粒機を用いる場合には、薬物を上記結合剤の溶液に溶解または懸濁させて、ノンパレル粒に被覆する。

- 15 別の方法として、薬物、賦形剤（例えば、ショ糖、乳糖、マンニット、微結晶セルロースなど）およびこの分野で通常用いられる添加剤等を含む顆粒を常法により製造する方法も用いられる。

- 次に上記により製造された薬物を被覆あるいは含有した球型粒または顆粒に上記と同様の方法により膨潤剤を  
20 被覆する。

この発明の持続性製剤において、被覆される薬物および膨潤剤の層はそれぞれ一層に限定されるものではない。

- すなわち、もし必要ならば種々の薬物溶出パターンを得るために薬物および膨潤剤をそれぞれ数層ずつ、相互  
25

に上記の方法に従って被覆してもよい。

この発明の持続性製剤の別の製法を以下に説明する。

ノンパレル粒を核として、薬物と膨潤剤の混合物を上述と同様の方法によって被覆する。

- 5       別の方法として、薬物、膨潤剤、上記の賦形剤および添加剤等を含む顆粒を常法により製造する方法も用いられる。

さらにゼラチンなどの物質を膨潤剤として用いる場合には、加温した膨潤剤の水溶液に薬物を溶解したものを、冷却した油状物質（例えばパナセート810（商標；日本油脂製）など）中に滴下し、油状物質を洗浄し、乾燥させて薬物を含有した膨潤剤の核粒を製造することもできる。

- 10       またキトサンを膨潤剤として用いる場合には、キトサンに酸（例えば塩酸、水酢酸など）を加えて溶解しそのキトサンの溶液を、薬物および塩基（例えばトリポリリン酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなど）を溶解した溶液中に滴下してキトサンを凝固させてキトサンの核粒を製造し、徐々に薬物を核粒中に浸漬させ、その後塩基を  
15       洗浄し、乾燥させて薬物を含有したキトサンの核粒を製造することもできる。

最後に、上記の各製法により製造された薬物および膨潤剤を含有する核部分である粒の表面に生分解性高分子の被覆物質および適宜添加剤（例えばタルク、ポリエチレングリコール、シリコン、ジエチルセバケート、二酸  
20

化チタンなど)を被膜を形成するために常法により被覆する。

すなわち例えば上記の核粒を流動層造粒機の中に入れ、空気により吹き上げ転動しながら、適当な溶媒(エタノール、ジクロルメタン等)に溶解した生分解性高分子の被覆物質および適宜溶解または懸濁した添加剤を被覆することによって製造される。

このようにして製造されたこの発明の持続性製剤における薬物の量は好ましくは0.05~20重量%であるが、必ずしもこれに限定されずその薬物の用量などに応じて変えることができる。

また、膨潤剤は、所定時間経過後に水分により膨潤した膨潤剤が生体高分子物質の被膜を破裂させるのに十分な量含まれていることが必要であり、この発明の持続性製剤中の膨潤剤の量は通常30~80重量%であるが、この数値は膨潤剤の種類、膜の材質および被覆量、あるいはラグタイムの設定時間などにより適宜定められる。

また生分解性高分子物質の被覆量は好ましくは1~70重量%であるが、必ずしもこの量に限定されず、必要とされるラグタイムに応じて変えることができる。

この発明の持続性製剤の好ましい大きさは直径0.01mm~5mmであり、経口投与剤、筋肉内注射剤、皮下投与剤、直腸投与剤、経鼻投与剤、経肺投与剤などとして用いられる。

以下に、この発明の効果を示すために代表的な試験結

果を挙げる。

### 溶出試験 1

試験製剤 1 : 後記実施例 1 で得られた製剤  
( $\ell$ -ポリ乳酸被覆重量 24%)

5 試験製剤 2 : 後記実施例 1 で得られた製剤  
( $\ell$ -ポリ乳酸被覆重量 49%)

試験製剤 3 : 後記実施例 1 で得られた核粒  
( $\ell$ -ポリ乳酸の被膜なし)

試験法 第十一改正日本薬局方 溶出試験法 II  
(パドル法)

10

[生理食塩水 900ml, 37°C, 100r.p.m.]

### 試験結果

溶出試験結果を以下の表 1 に示す。

表 1

15

試験 製剤	溶 出 率 ( % )						
	10分	30分	60分	90分	120分	180分	240分
1	0.0	1.4	28.0	58.5	81.8	96.6	100
2	0.0	0.2	9.0	28.1	53.3	88.9	100
3	89.2	100	100	100	100	100	100

20

### 溶出試験 2

試験製剤 4 : 後記実施例 4 で得られた製剤  
( $\ell$ -ポリ乳酸被覆重量 43%)

25

試験製剤 5 : 後記実施例 4 で得られた製剤

(*l*-ポリ乳酸被覆重量58%)

試験製剤6：後記実施例4で得られた核粒

(*l*-ポリ乳酸の被膜なし)

試験法 第十二改正日本薬局方 溶出試験法II

5

(パドル法)

[蒸留水900ml, 37°C, 100r.p.m.]

### 試験結果

溶出試験結果を以下の表2に示す。

表 2

10

試験 製剤	溶 出 率 ( % )						
	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	10 時間
4	0	0	6.9	40.2	68.2	85.6	94.2
5	0	0	0	0	0	0	8.1
6	100	—	—	—	—	—	—

15

試験 製剤	溶 出 率 ( % )					
	12 時間	14 時間	16 時間	20 時間	24 時間	36 時間
4	97.4	99.3	100	—	—	—
5	19.5	31.8	42.6	62.1	77.5	100
6	—	—	—	—	—	—

20

### 吸排試験

S D系雄性ラット(体重230g~270g、各3例)の背部

25

皮下に、上記試験製剤4~6をそれぞれシタラビンとし

て10mg/kgの割合で投与し、経時的に採血して投与後の血漿中シタラビン濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

5

試験 製剤	シタラビン血漿中濃度(μg/ml)						
	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	10 時間
4	0	0	0.1	0.9	1.6	1.5	1.2
5	0	0	0	0	0	0	0.4
6	4.0	6.4	4.1	1.3	0.3	0.1	0

10

試験 製剤	シタラビン血漿中濃度(μg/ml)					
	12 時間	14 時間	16 時間	20 時間	24 時間	36 時間
4	0.7	0.4	0.2	0	—	—
5	1.4	1.5	1.5	1.2	0.9	0.1
6	—	—	—	—	—	—

15

(3例の平均値)

溶出試験1および2の結果から明らかなように、この発明の持続性製剤では薬物は一定のラグタイムの後に溶出を開始し、一定時間内に完全に溶出され、さらに生分解性高分子物質の被膜の量によって、ラグタイムを制御できる。

また吸排試験結果から、この発明の持続性製剤はin vivoにおいても薬物を一定ラグタイム後に放出し薬物の血中濃度を持続的に保つことができる。

25 そのためこの発明の持続性製剤は、(1)薬物の溶出速度

やパターンがその薬物自身の溶解度や溶出速度に影響されない(2)薬物の溶出速度やパターンが体液のpHの変化に依存しない(3)薬物が製剤中から完全に溶出する(4)製剤中の膨潤剤の種類および量、生分解性高分子の被覆物質の種類および量などを変えることによりこれらの製剤のラグタイムを自由に制御できる(5)ラグタイムの異なる種々の球型粒または顆粒を適宜混合することによって種々の薬物溶出パターン(例えば0次溶出パターン、リビートパターンなど)を得ることができるだけでなく、(6)膜成分が生分解性高分子物質から形成されているので、製剤から薬物を完全に溶出した後に膜成分が徐々に分解して生体内に残存しないので、経口投与だけでなく、筋肉内投与や皮下投与など経口投与以外の種々の投与経路にも利用できるというすぐれた特長を有している。

以下この発明を実施例によってさらに詳細に説明する

#### 実施例 1

60°Cに加温した15%ゼラチン水溶液(400ml)中に、粉末薬物(0.6g)を溶解したものを、冷却したバナセート810(2ℓ)が入った凝固浴中に直径1.2mmのノズルから滴下して、直径4mm程度の薬物含有ゼラチンビーズを得た。これをフロン11(500ml)中に移し、バナセート800を洗浄し乾燥させることにより、直径約2mmの薬物含有ゼラチンビーズを得た。

このビーズ(20g)を核粒とし、 $\ell$ -ポリ乳酸(20g)をエタノールとジクロルメタン(2:3)の混合溶液(500ml)に溶解させ、流動層造粒機(フロント産業製)で核粒に被覆して、 $\ell$ -ポリ乳酸の被覆重量が24%と  
5 49%の2種類の持続性製剤を得た。

#### 実施例 2

キトサン(20g)を、蒸留水(1 $\ell$ )に分散後、氷酢酸(15ml)を加え、30分間攪拌して、澄明なキトサン溶液を得る。

10 これを直径1.2mmのノズルから、2%トリポリリン酸ナトリウム水溶液(2 $\ell$ )に粉末薬物(20g)を溶解した凝固浴中に滴下して、直径約4mmのキトサンビーズを得る。これを12時間ゆるやかに攪拌し薬物を浸漬させた。次いでメタノールで洗浄後乾燥させて、直径約1mm  
15 の薬物含有キトサンビーズを得た。

このビーズ(10g)を核粒とし、 $\ell$ -ポリ乳酸(10g)をエタノールとジクロルメタン(2:3)の混合溶液(250ml)に溶解させ、核粒に流動層造粒機で被覆して $\ell$ -ポリ乳酸の被覆重量が29%の持続性製剤を得た。

#### 20 実施例 3

粒径350~500 $\mu$ mのノンバレル(400g)に、粉末薬物(8g)を0.1%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液(400ml)に溶解させ、流動層造粒機で被覆した。

この薬物被覆粒(400g)に、膨潤剤であるヒアルロン酸ナトリウム(600g)の60%エタノール溶液を噴霧  
25

しながら、遠心造粒機（フロイント産業製）で被覆した。

この様にして得られた粒を核粒（20g）とし、 $\ell$ -ポリ乳酸（20g）をエタノールとジクロロメタン（2：3）の混合溶液（500ml）に溶解させ、核粒に流動層造粒機で被覆して、 $\ell$ -ポリ乳酸の被覆重量が40%の持続性製剤を得た。

#### 実施例 4

60°C に加熱した 20%ゼラチン水溶液（520ml）中にシタラピン（5g）を溶解したものを、冷却したバナセート 810（2 $\ell$ ）が入った凝固浴中に直径 1mm のノズルから滴下して、直径 3mm 程度のシタラピン含有ゼラチンビーズを得た。

乾燥後、フロン 11（1 $\ell$ ）中に移し バナセート 810 を洗浄後、再び乾燥させることにより、直径 1.8mm の 5%シタラピン含有ゼラチンビーズを得た。

このビーズ（50g）を核粒とし、 $\ell$ -ポリ乳酸（100g）をエタノールとジクロロメタン（3：4）の混合溶液（2 $\ell$ ）に溶解させ、流動層造粒機で核粒に被覆して、 $\ell$ -ポリ乳酸の被覆重量が 43% と 58% の 2 種類の持続性製剤を得た。

#### 実施例 5

実施例 4 で得られたシタラピン含有ゼラチン粒を核粒（20g）として、 $d\ell$ -ポリ乳酸-グリコール酸共重合体（20g）をクロロホルム（600g）に溶解させ、核粒

に流動層造粒機で被覆して持続性製剤を得た。

#### 実施例 6

実施例 4 で得られたシタラビン含有ゼラチン粒を核粒  
(30 g) として、ポリ-β-ヒドロキシ酪酸 (30 g) を  
5 クロロホルム (1960 g) に溶解させ、核粒に流動層造  
粒機で被覆して持続性製剤を得た。

#### 実施例 7

キトサン (20 g) を、蒸留水 (1 l) に分散後、氷酢  
酸 (15ml) を加え、30分間攪拌して、澄明なキトサン溶  
10 液を得る。

これを直径 1.2mm のノズルから、2% トリポリリン酸  
ナトリウム水溶液 (2 l) にシタラビン (10 g) を溶解  
した凝固浴中に滴下して、直径約 4 mm のキトサンビーズ  
を得る。これを 16 時間ゆるやかに攪拌し薬物を浸漬させ  
15 た。次いでメタノールで洗浄後乾燥させて、直径約 1 mm  
のシタラビン含有キトサンビーズを得た。

このビーズ (10 g) を核粒とし、L-ポリ乳酸 (10 g  
) をエタノールとジクロルメタン (2 : 3) の混合溶液  
(250ml) に溶解させ、核粒に流動層造粒機で被覆して  
20 持続性製剤を得た。

#### 実施例 8

粒径 350~500 μm のノンパレル (800 g) に、フルオロ  
ウラシル (10 g) を 0.01% ヒアルロン酸ナトリウムの 60  
% エタノール溶液 (2 l) に溶解させ、遠心造粒機で被  
25 覆した。

このフロオロウラシル被覆粒(400g)に、膨潤剤であるヒアルロン酸ナトリウム(600g)の60%エタノール溶液を噴霧しながら、遠心造粒機で被覆した。

5 この様にして得られた粒を核粒(20g)とし、 $\ell$ -ポリ乳酸(20g)をエタノールとジクロロメタン(2:3)の混合溶液(500ml)に溶解させ、核粒に流動層造粒機で被覆して持続性製剤を得た。

## 請求の範囲

1. 薬物および膨潤剤を含有する核部分に生分解性高分子物質を含有する被膜が形成された製剤において、所定時間経過後に生分解性高分子物質を含有する被膜を破裂させるのに十分な量の膨潤剤を含有することを特徴とする持続性製剤。
- 5
2. 膨潤剤が生分解性高分子物質である請求の範囲 1 に記載の持続性製剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00318

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl <sup>5</sup> A61K9/14, 9/22, 9/30, 47/34		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	A61K9/14-9/42, 47/30-47/38	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>		
Category <sup>8</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	JP, B1, 44-26315 (Park Dvis and Co.), November 5, 1969 (05. 11. 69), Line 20, column 4 to line 2, column 5, line 25 to 34, column 7 & GB, A, 1,085,739 & DE, A, 1,617,724	1
Y	Kyosuke Tsuda et al. "Basic lecture of medicine development XI medicine process (vol. 1) July 10, 1971 (10. 07. 71), Chijin Shokan (Tokyo) p. 149-150	2
<p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
June 9, 1992 (09. 06. 92)		June 30, 1992 (30. 06. 92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 92/ 00318

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)    Int. Cl. <sup>8</sup>		
A 61 K 9 / 14, 9 / 22, 9 / 30, 47 / 34		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPO	A 61 K 9 / 14-9 / 42, 47 / 30-47 / 38	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の ※ カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, B1, 44-26315 (パーク・デヴィス・エンド・コンパニー), 5. 11月. 1969 (05. 11. 69), 第4欄第20行 -第5欄第2行, 第7欄第25-34行, &GB, A, 1,085,739&DE, A, 1,617,724	1
Y	津田恭介他編「医薬品開発基礎講座 II 薬剤製造法(B)」 10. 7月. 1971 (10. 07. 71) 地人書館(東京) p. 149-150	2
<p>※ 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に基及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
09. 06. 92	30.06.92	
国際調査機関	権限のある職員	
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官 後 藤 圭 次	40 7329

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**